

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：2019B-16

課題名：小児重症心不全患者の生活の質と予後の向上

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター
(所属・職名 氏名) 器官病態系内科部循環器科・診療部長 小野博

(研究成果の要約) 本研究の目的は、小児重症心不全患者の生活の質と予後の向上を目的とし、①小児重症心不全症例に対する社会生活の質の把握とその改善 ②心臓移植を回避するための新規治療法の開発 ③小児心臓移植後管理の標準化の3つの研究を柱とする。①は心臓移植の数の増加および成績の向上により移植後の生活の質にも配慮する必要がでてきたが、その報告はわずかであり、検索しえた範囲では小児に関する報告はなく、本邦からは成人も含めて報告はない。今後はアンケート調査を行いその結果をまとめる予定である。②は過去に施行した、本邦最初の1例の症例報告が学会誌に掲載された。その経験を活かし、プロトコルの作成を行っている。③はEBV関連PTLD発症予防が必要と考える心臓移植後患者13人中7人で発熱や肝機能異常などの病態変化が見られる1-5日前にIFN- γ の上昇が確認できた。TNF α とIL-6に関しては優位差のある相関が見られなかった。別にsCD40の上昇がIFN- γ の動きと連動して見られた。このことは状態変化予測マーカーとしての可能性が考えられる。他の臓器移植と比較してPVB19の陽性率が心臓移植後患者では多く見られることが明らかとなった。

1. 研究目的

本研究の目的は、小児重症心不全患者の生活の質と予後の向上を目的としている。その目的を達成すべく、以下の3つを柱とする。①小児重症心不全症例に対する社会生活の質の把握とその改善 ②心臓移植を回避するための新規治療法の開発 ③小児心臓移植後管理の標準化である。

2. 研究組織

研究者	所属施設
小野 博	国立成育医療研究センター
進藤考洋	国立成育医療研究センター
今留謙一	国立成育医療研究センター

3. 研究成果

本年度の研究の成果を、①小児重症心不全症例に対する社会生活の質の把握とその改善 ②心臓移植を回避するための新規治療法の開発 ③小児心臓移植後管理の標準化に分けて報告する。
①小児重症心不全症例に対する社会生活の質の把握とその改善：心臓移植の数の増加および成績の向上により移植後の生活の質にも配慮する必要がでてきたが、その報告はわずかであり、検索しえた範囲では小児

に関する報告はなく、本邦からは成人も含めて報告はない。アンケートを作成し、健康関連QOL (HRQOL: Health Related Quality of Life) を測定するための、科学的で信頼性・妥当性を持つ尺度であるSF-36[®]やアメリカの心理学者のT. M. Achenbachらが開発した、心理社会的な適応/不適応状態を包括的に評価するシステムであるASEBA (Achenbach System of Empirically Based Assessment)を用いて他疾患と比較する。
②心臓移植を回避するための新規治療法の開発：過去に当センターで施行した1例を参考にして、プロトコルを作成中である。本治療は保険収載され、先天性心疾患に対し汎用されている確立された手技である。しかし乳児拡張型心筋症に対し、どの程度の絞扼が必要かなどの課題が山積している。肺動脈絞扼術が乳児拡張型心筋症に対する心臓移植の代替医療として確立されれば、患者家族の負担軽減、医療資源の節約、医療費の削減および均てん化に貢献できる。その1例の報告を日本小児循環器学会誌に掲載された。
③小児心臓移植後管理の標準化：本年度は当センターがフォローしている症例でEBV関連PTLD発症予防が必要と考える心臓移植

後患者 3 名と他施設から依頼のあった心臓移植後患者 10 名の計 13 名のモニタリングを実施した。更に昨年までの結果から、EBV が T ないし NK 細胞に感染し発症した PTLD(EBV-T/NK-LPD)と B 細胞感染 PTLD(通常のタイプ)を比較して IFN- γ , TNF α , IL-6 などの炎症性サイトカイン、ケモカインが EBV-T/NK-LPD の方が高値であることが示されたため、IFN- γ , TNF α , IL-6 の変動と病態の相関について検討した。末梢血および心筋生検検体に対し日和見感染症関連ウイルス (HSV-1/2, VZV, EBV, CMV, HHV-6/7/8, HBV, ADV, PVB19, BKV, JCV:13 種類)をマルチプレックス PCR 法によるウイルス解析、フローサイトメトリーによる免疫細胞の動態、Luminex 解析によるサイトカインの検討を行った。結果、13 人中 7 人で発熱や肝機能異常などの病態変化が見られる 1- 5 日前に IFN- γ の上昇が確認できた。TNF α と IL-6 に関しては優位差のある相関が見られなかった。別に sCD40 の上昇が IFN- γ の動きと連動して見られた。このことは状態変

化予測マーカーとしての可能性が考えられる。ウイルスモニタリングの結果、心臓移植患者は他の臓器移植患者と比較して Parvovirus B19(PVB19)の陽性率が高いことが示された。また、重症化した例が 2 例見られたことから心臓移植患者に関してはウイルス感染が疑われる場合、PVB19 の検討は重要であると考えられる。

4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言、人を対象とする医学研究に関する倫理指針を遵守して実施する。本研究の実施にあたり、研究内容を詳細に説明する説明同意文書を用いて患者の代諾者(家族)、もしくは本人に研究参加の同意を書面にて取得する。臨床情報は連結可能匿名化処理実施後に集団として解析を行い、定められた期間が経過した後には連結不可能匿名化処理を行う。